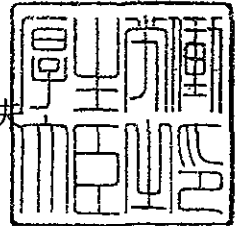


厚生労働省発食安第0620001号
平成19年6月20日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

トルトラズリル

5

平成19年9月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年6月20日付け厚生労働省発食安第0620001号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくトルトラズリルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

トルトラズリル

1. 概要

(1) 品目名：トルトラズリル (Toltrazuril)

(2) 用途：牛、豚、鶏等のコクシジウム病の予防及び治療

トルトラズリルはトリアジントリオン誘導体に属する化合物で、動物に寄生するコクシジウム原虫によるコクシジウム病の予防及び治療のための抗コクシジウム薬として、欧州等で用いられている。

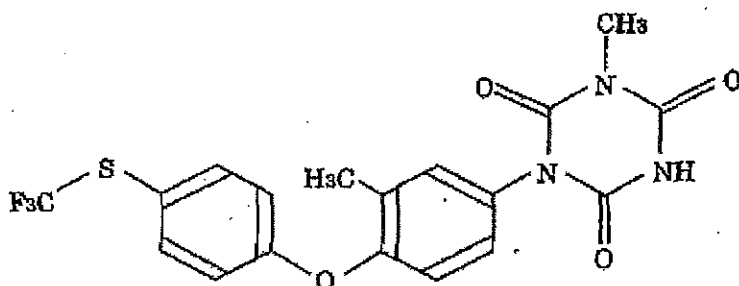
一般の残留基準設定については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針（平成16年2月5日付け食安発第0205001号）」に基づき、残留基準設定について要請がなされたものである。なお、我が国において、トルトラズリルは薬事法等において認められておらず、食用動物に使用されていない。

(3) 化学名：

和名：1-メチル-3-[3-メチル-4-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェノキシ]-フェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン

英名：1-methyl-3-[3-methyl-4-[4-(trifluoromethylsulfanyl)phenoxy]-phenyl]-1,3,5-triazine-2,4,6-trione

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₈H₁₄F₃N₃O₃S

分子量：425.38

常温における性状：白色の結晶性の粉末

融点：193～196°C

溶解性：水、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、メタノール及び1mol/l塩酸に対する測定温度25°Cでの溶解度(%)は、それぞれ、 1.9×10^{-4} 、9.7、3.2、1.3及び 4.2×10^{-4} である。

(5) 適用方法及び用量

トルトラズリル（品目名：Baycox）の使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

各国における、トルトラズリルの使用方法等

対象動物及び使用方法	使用国	休薬期間* (日)
牛 (単回経口投与、15mg/kg 体重)	EU	63
	ニュージーランド	56
豚 (単回経口投与、20mg/kg 体重)	EU	70, 77
	ニュージーランド	49
	オーストラリア	70
	ノルウェー	77
	韓国	70
羊 (単回経口投与、20mg/kg 体重)	ノルウェー	42
鶏 (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	EU	8~25
	オーストラリア	14
	ブラジル	18
	コロンビア	16
七面鳥 (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	EU	16~35
	ブラジル	28
	コロンビア	18
	南アフリカ	14
	フィリピン	21
ガチョウ (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	南アフリカ	14
	コロンビア	18
	フィリピン	21
鳩 (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	フィリピン	21
家きん (2日間連続飲水添加、7mg/kg 体重/日)	EU	12~21
	ニュージーランド	14
	トルコ	21
	アルゼンチン	28
	コロンビア	16
	メキシコ	14
	タイ	19
	フィリピン	21
	中国	8

※休薬期間は最終投与後の日数を示す。

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

牛（雄8頭、雌8頭）に、¹⁴C標識トルトラズリルを15 mg/kg 体重、単回経口投与し

た。投与後 28、56、84 及び 91 日の各組織を採取した。さらに、投与後 21 日までの尿及び糞、28 日までの血液を採取した。最高血漿中濃度 (C_{max}) は雄で $27.08 \mu\text{g-eq/L}$ 、雌で $39.74 \mu\text{g-eq/L}$ であり。最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は雌雄とも 120 時間、消失半減期 ($T_{1/2}$) は雄で 155 時間、雌で 154 時間であった。血漿、排泄物及び組織における標識物は未変化体から経時的に代謝され、血漿、尿、糞では 7 日以降でトルトラズリルスルホンが主要となった。投与後 28 日における各組織では、雌雄とも、肝臓、腎臓、脂肪の順に放射活性が高濃度に分布し、そのほとんどはトルトラズリルスルホンであった。

2~3 週齢の牛にトルトラズリルを 15mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後、28、42、56 及び 70 日に各組織中を採取し、トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの濃度を測定した。試験期間を通じて、雌雄ともトルトラズリルスルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。未変化体、代謝物とも濃度は経時的に低下し、70 日までには、トルトラズリルスルホンを除き、定量限界 (0.02 ppm) 未満となった。

(2) ブタにおける分布、代謝試験

豚 (雄 14 頭、雌 14 頭) に ^{14}C 標識トルトラズリルを 20 mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後 70 日までの血液、各組織中濃度、及び 21 日までの尿、糞を調べた。血漿中放射活性 C_{max} は雌雄とも約 $14 \mu\text{g-eq/g}$ で、 T_{max} は雄 72 時間~6 日*、雌 48 時間であった。血漿中の標識物は、投与後 72 時間までは未変化体が最も多く、その後は、トルトラズリルスルホンが主要になり、28 日ではほぼ 100% となった。排泄率は、雌雄平均で、21 日までに糞中に約 36%、尿中に約 12% が排泄された。投与後 14 日後の組織中残留濃度は肝臓で雄 $10.7 \mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $8.4 \mu\text{g-eq/g}$ 、腎臓で雄 $5.7 \mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $6.0 \mu\text{g-eq/g}$ 、筋肉で雄 $3.1 \mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $3.2 \mu\text{g-eq/g}$ 、皮膚で雄 $4.8 \mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $3.9 \mu\text{g-eq/g}$ 、脂肪で雄 $5.8 \mu\text{g-eq/g}$ 、雌 $6.1 \mu\text{g-eq/g}$ でほとんどがトルトラズリルスルホン由来であった。70 日後には、全ての組織で $0.1 \mu\text{g-eq/g}$ 以下に減少した。

5 日齢の豚 (24 頭) にトルトラズリルを 20 mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後 14、28、49、70 及び 91 日に各組織中を採取し、トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの濃度を測定した。試験期間を通じて、トルトラズリルスルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。いずれも経時的に低下し、91 日までには、定量限界 ($0.01-0.02 \text{ ppm}$) 未満となった。

*72 時間の次のサンプル採取が 6 日となっている。

(3) 羊における分布、代謝試験

羊 (雄 2-3 頭/群、雌 3-4 頭/群) にトルトラズリルを 20 mg/kg 体重、単回経口投与した。投与後 35、38、40、42、44、46、48、及び 50 日に各組織中を採取し、トルトラズリルスルホンの濃度を測定した。試験期間を通じて、雌雄とも肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。いずれも経時的に低下し、投与後 50 日において $0.04-0.18 \text{ ppm}$ の残留を認めた。

(4) 鶏における分布、代謝試験

鶏 (雄 4 羽) に ^{14}C 標識トルトラズリルを 4 mg/kg 体重、1 日 2 回、2 日間経口投与し

た。最終投与後 0.5、4.5、8.5 及び 15.5 日の各組織を採取した。最終投与後 4.5 日までに投与量の 72%、15.5 日までに約 94%が排泄された。C_{max}は 21.0~28.9 µg-eq/g、T_{max}は、最終投与後 0.5 日であった。組織中の分布は、肝臓、腎臓がやや高めであったが、各組織とも 2 日前後の半減期で減少した。

(5) 七面鳥における分布、代謝試験

七面鳥にトルトラズリルを 25 ppm の濃度で 2 日間飲水投与（目標は、7 mg/kg 体重/日）した。最終投与後 120 時間までの血液を採取した。未変化体、トルトラズリルスルホキシドの C_{max}は、それぞれ約 0.6 µg/ml、2 µg/ml で、T_{max}は最終投与直後であった。トルトラズリルスルホンは、最終投与後 24 時間まで約 5 µg/ml を示した後、120 時間では、約 2 µg/ml まで減少した。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシド

② 分析法の概要：

蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法及び質量分析計付き高速液体クロマトグラフにより、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにトルトラズリルとして 15 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後、28、42、56 及び 70 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表 1 に示す。

ウシにトルトラズリルとして 15 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後、28、42、56、70 及び 84 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を表 2 に示す。

(表1)

トルトラズリルとして、15mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド
28	0.71±0.23	<0.01(5),0.01, 0.02(2)	<0.01	2.36±1.37	<0.01(4),0.02, 0.04,0.05,0.06	<0.01
42	0.12±0.05	<0.01	<0.01	0.34±0.13	<0.01	<0.01
56	0.02±0.01	<0.01	<0.01	0.09±0.07	<0.01	<0.01
70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01(4),0.01(2), 0.03,0.05	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド
28	6.14±1.98	<0.01(4),0.02, 0.05,0.07,0.09	<0.01,0.01(3), 0.02,0.03,0.04(2)	3.04±1.27	<0.01(4),0.01, 0.03,0.04,0.05	0.07±0.04
42	1.28±0.47	<0.01	<0.01	0.56±0.21	<0.01	<0.01(5),0.01(2), 0.03
56	0.39±0.30	<0.01	<0.01	0.13±0.08	<0.01	<0.01(7),0.01
70	0.08±0.07	<0.01	<0.01	<0.01,0.01,0.02(2), 0.03(2),0.04,0.09	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	小腸		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルスル ホキシド
28	1.99±0.98	<0.01(4),0.01, 0.02,0.03,0.04	<0.01(6),0.01(2)
42	0.31±0.14	<0.01	<0.01
56	0.07±0.05	<0.01	<0.01
70	<0.01(3),0.01(2), 0.02(2),0.05	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.01 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、15mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
28	0.63±0.15	1.55±0.23	4.20±0.20	2.20±0.38
42	0.10±0.07	0.25±0.17	0.83±0.53	0.39±0.27
56	<0.03	<0.03(2),0.03, 0.05	0.10±0.06	<0.03,0.03, 0.05,0.10
70	<0.03	<0.03	<0.04	<0.03
84	<0.03	<0.03	<0.04	<0.03

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.03 ppm、肝臓 0.04 ppm

② ブタにトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後、28、49、70 及び 91 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表 1 に示す。

ブタにトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後、14、28、49、70 及び 91 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表 2 に示す。

(表 1)

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
28	0.78±0.21	<0.02	<0.02	1.54±0.47	<0.02(7),0.05	<0.02
49	<0.02,0.02,0.03, 0.04(2),0.05(2),0.07	<0.02	<0.02	0.11±0.05	<0.02	<0.02
70	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
28	4.16±0.98	<0.02(7),0.05	0.08±0.03	1.91±0.65	<0.02(5),0.02, 0.03(2)	0.40±0.18
49	0.30±0.11	<0.02	<0.02	0.13±0.06	<0.02	<0.02(6),0.05, 0.06
70	<0.02(7),0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

試験日 (投与後日数)	小腸		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
28	1.19±0.21	<0.02(7),0.03	<0.02(6),0.02, 0.03
49	0.08±0.04	<0.02	<0.02
70	<0.02	<0.02	<0.02
91	<0.02	<0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
14	3.28±1.12	0.13±0.04	0.13±0.06	7.19±3.80	0.40±0.10	0.15±0.07
28	1.27±0.12	<0.01(2),0.01, 0.02	0.01	2.94±0.56	<0.01,0.01, 0.02,0.08	0.01
49	0.22±0.08	<0.01	<0.01	0.33±0.08	<0.01(3),0.05	<0.01
70	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02,0.02, 0.04,0.05	<0.01	<0.01
91	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリル スルホキシド
14	9.02±3.54	0.31±0.10	0.35±0.15	5.24±1.72	0.16±0.05	0.05±0.10
28	5.70±1.60	<0.01(2),0.04, 0.09	0.12±0.04	2.73±1.11	<0.01(3),0.02	0.37±0.16
49	1.02±0.35	<0.01	<0.01,0.02(2), 0.03	0.52±0.20	<0.01	0.09±0.05
70	<0.02,0.04, 0.08(2)	<0.01	<0.01	<0.02(2),0.03, 0.06	<0.01	<0.01
91	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：トルトラズリルスルホン 0.02 ppm、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド 0.01 ppm

- ③ 羊にトルトラズリルとして 20 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後、35、38、40、42、44、46、48 及び 50 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、20mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
35	<0.03(2),0.03, 0.04,0.11,0.17	<0.03,0.03,0.08, 0.12,0.27,0.41	0.55±0.52	<0.03,0.06,0.13, 0.20,0.42,0.76
38	<0.03	<0.03(4),0.05, 0.06	<0.04,0.06,0.09, 0.10,0.22,0.24	<0.03(2),0.04, 0.05,0.09,0.12
40	<0.03	<0.03(5),0.03	<0.04(2),0.05, 0.06,0.13,0.15	<0.03(4),0.06(2)
42	<0.03	<0.03(4),0.03, 0.04	<0.04(3),0.13, 0.16,0.22	<0.03(3),0.05, 0.06(2)
44	<0.03(5),0.03	<0.03(5),0.09	<0.04(3),0.04,0.06,0.35	<0.03(5),0.12
46	<0.03	<0.03	<0.04(2),0.04, 0.05,0.06,0.14	<0.03(5),0.05
48	<0.03	<0.03	<0.04(5),0.10	<0.03(5),0.05
50	<0.03	<0.03(5),0.05	<0.04(4),0.04,0.18	<0.03(5),0.05

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓0.03 ppm、肝臓 0.04 ppm

- ④ 鶏にトルトラズリルとして7mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後、6、8、10、12及び14日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度を表1に示す。

鶏にトルトラズリルとして7mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18及び20日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を表2に示す。

(表1)

トルトラズリルとして、7mg/kg体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホキシド濃度 (ppm)

試験日 (最終投与 後日数)	筋肉			脂肪		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド
6	0.69±0.16	<0.02	<0.02	1.94±0.54	0.05±0.03	<0.02(15),0.02
8	0.37±0.12	<0.02	<0.02	1.01±0.46	<0.02(4),0.02(6), 0.03,0.04,0.05, 0.06(2),0.07	<0.02
10	0.22±0.07	<0.02	<0.02	0.60±0.17	<0.02(6),0.02(3), 0.03(4),0.04(3)	<0.02
12	0.13±0.02	<0.02	<0.02	0.41±0.10	<0.02(8),0.02(2), 0.03(5),0.04	<0.02
14	0.10±0.03	<0.02	<0.02	0.32±0.08	<0.02(8),0.02(3), 0.03(5)	<0.02

試験日 (最終投与 後日数)	肝臓			腎臓		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド
6	4.13±0.96	<0.02	0.06±0.02	3.34±0.86	<0.02	0.21±0.07
8	2.24±0.64	<0.02	<0.02,0.02(3), 0.03(3),0.05	1.80±0.68	<0.02	0.11±0.04
10	1.30±0.30	<0.02	<0.02(5),0.02, 0.03(2)	1.16±0.40	<0.02	0.08±0.04
12	0.94±0.19	<0.02	<0.02(6),0.02(2)	0.77±0.08	<0.02	0.05±0.02
14	0.65±0.10	<0.02	<0.02	0.57±0.19	<0.02	<0.02,0.02, 0.03(2),0.04, 0.05,0.06,0.07

試験日 (最終投与 後日数)	小腸		
	トルトラズリル スルホン	トルトラズリル	トルトラズリルス ルホキシド
6	2.14±0.57	<0.02(7),0.02	<0.02(7),0.02
8	1.15±0.056	<0.02(7),0.02	<0.02
10	0.69±0.14	<0.02	<0.02
12	0.49±0.06	<0.02	<0.02
14	0.38±0.07	<0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

(表2)

トルトラズリルとして、7 mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (最終投与 後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	3.63±0.83	5.5±1.5	14.7±4.2	11.2(2)
2	2.41±0.37	5.2±0.7	12.3±2.1	7.1,8.5
4	0.75±0.26	1.5±0.5	4.1±1.0	2.2,3.1
6	0.37±0.12	0.7±0.3	2.1±0.7	1.2,1.8
8	0.16±0.10	0.4±0.2	1.1±0.5	0.6,0.9
10	0.09±0.06	0.2±0.1	0.6±0.3	0.3,0.5
12	<0.05,0.05,0.06, 0.07,0.08,0.10	<0.1(2),0.1(2), 0.2(2)	<0.3,0.3,0.4, 0.5(2),0.6	0.3,0.4
14	<0.05(4),0.06, 0.07	<0.1(4),0.1(2)	<0.3(4),0.4(2)	<0.2
16	<0.05	<0.1(5),0.1	<0.3	<0.2
18	<0.05	<0.1	<0.3	<0.2
20	—	<0.1	—	<0.2

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：筋肉 0.05 ppm、脂肪 0.1 ppm、肝臓 0.3 ppm、腎臓 0.2 ppm

- ⑤ 七面鳥にトルトラズリルとして7 mg/kg 体重/日を2日間連続して飲水添加投与した。最終投与後、1、4、8、10、12、14及び18日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるトルトラズリルスルホン濃度を以下に示す。

トルトラズリルとして、7 mg/kg 体重/日を2日間飲水添加投与した時の食用組織中のトルトラズリルスルホン濃度 (ppm)

試験日 (最終投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	2.41±0.64	4.1±0.8	12.5±3.6	11.6±2.8
4	0.69±0.17	1.5±0.2	4.4±0.8	3.6±0.7
8	0.17±0.03	0.4±0.1	1.1±0.1	0.9±0.2
10	0.11±0.02	0.2	0.7±0.1	0.5±0.1
12	<0.05,0.06(5), 0.07(2),0.08(2)	<0.1,0.1(6),0.2(3)	<0.3,0.3(2),0.4(4), 0.5,0.6(2)	0.3±0.1
14	<0.05(5),0.05(2), 0.06(3)	<0.1(9),0.1	<0.3(5),0.3(2), 0.4(2),0.5	<0.2(5),0.2(2), 0.3(2),0.4
18	<0.05	<0.1	<0.3	<0.2

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.05 ppm、脂肪 0.1 ppm、肝臓 0.3 ppm、腎臓 0.2 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 18 年 10 月 23 日付け厚生労働省発食安第 1023008 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたトルトラズリルに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

トルトラズリルの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

トルトラズリル 0.01mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU、豪州、ニュージーランドにおいて牛、豚、鶏等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成 19 年 5 月現在)

主な国の休薬期間は以下のとおりである。

主な国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	豚	羊	鶏
Baycox	EU : 63 日 NZ : 56 日	EU : 70,77 日 NZ : 49 日 オーストラリア : 70 日 ルーマニア : 77 日 韓国 : 70 日	ルーマニア : 42 日	EU : 8-25 日 オーストラリア : 14 日 ブラジル : 18 日 コロンビア : 16 日
	七面鳥	ガチョウ	鳩	家きん
	EU : 16-35 日 ブラジル : 28 日 コロンビア : 18 日 南アフリカ : 14 日 フィリピン : 21 日	南アフリカ : 14 日 コロンビア : 18 日 フィリピン : 21 日	フィリピン : 21 日	EU : 12-21 日 NZ : 14 日 トルコ : 21 日 アルゼンチン : 28 日 コロンビア : 16 日 メキシコ : 14 日 タイ : 19 日 フィリピン : 21 日 中国 : 8 日

注) NZ : ニュージーランド

6. 基準値案

- (1) 残留の規制対象 : トルトラズリル、トルトラズリルスルホンをトルトラズリル含量に換算したもの及びトルトラズリルスルホキシドをトルトラズリル含量に換算したものの総和

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

なお、鶏の卵及びその他の家きんの卵については、残留データが確認できないため、残留基準を設定しない。

(3) ADI比

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	12.5
幼小児(1~6歳)	35.9
妊婦	11.8
高齢者(65歳以上)*	12.3

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

トルトラズリル

食品名	基準値* ¹ 案 ppm	基準値 現行 ppm	豪州* ² ppm	EU* ³ ppm	NZ* ² ppm
筋肉 (牛)	0.1			0.1	0.1
筋肉 (豚)	0.5	0.3		0.1	0.5
筋肉 (その他の陸棲哺乳類* ⁴)	0.1			0.1	
脂肪 (牛)	0.3			0.15	0.15
脂肪 (豚)	0.5	0.6	1	0.15	0.5
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.2			0.15	
肝臓 (牛)	1			0.5	0.5
肝臓 (豚)	2	2	2	0.5	2
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.5			0.5	
腎臓 (牛)	0.5			0.25	0.25
腎臓 (豚)	1	1	2	0.25	2
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.5			0.25	
食用部分 (牛)	0.5* ⁵				
食用部分 (豚)	0.5* ⁵	2	2		
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	1* ⁵				
筋肉 (鶏)	1	0.9	2	0.1	0.5
筋肉 (その他の家きん* ⁶)	0.5	0.3		0.1	0.5
脂肪 (鶏)	2	0.2		0.2	
脂肪 (その他の家きん)	1	0.2		0.2	
肝臓 (鶏)	4	2	5	0.6	1
肝臓 (その他の家きん)	2	0.8		0.6	1
腎臓 (鶏)	4	2	5	0.4	1
腎臓 (その他の家きん)	2	0.7		0.4	1
食用部分 (鶏)	3	3	5		1
食用部分 (その他の家きん)	2	1			1
鶏の卵		0.05	0.05		
その他の家きんの卵		0.05	0.05		

*1: トルトラズリル、トルトラズリルスルホンをトルトラズリル含量に換算したものと及びトルトラズリルスルホキシドをトルトラズリル含量に換算したものの総和として

*2: トルトラズリル、トルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの和として

*3: トルトラズリルスルホンとして

*4: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*5: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及び豚については肝臓、腎臓及び小腸、その他の陸棲哺乳類については、羊の肝臓及び腎臓、鶏については小腸及びその他の家きんについては、七面鳥の肝臓及び腎臓を参考とした。

*6: その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

(別紙2)

トルトラズリル推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*5 (65歳以上) TMDI
筋肉(牛)	0.1	5.913*1	2.775*1	5.66*1	5.913*1
脂肪(牛)	0.3				
肝臓(牛)	1	0.12	0.05	0.12*4	0.12
腎臓(牛)	0.5	0.2	0.085	0.42	0.2
食用部分(牛)	0.5	0.21	0.025	0.14	0.21
筋肉(豚)	0.5	17.915*1	11.48*1	20.06*1	17.915*1
脂肪(豚)	0.5				
肝臓(豚)	2	0.34	0.14	0.34*4	0.34
腎臓(豚)	1	0.04	0*3	0.04*4	0.04
食用部分(豚)	0.5	0.195	0.13	0.195*4	0.195
筋肉(その他の陸棲哺乳類)	0.1	0.33*2	0.07*2	0.33*2*4	0.33*2
脂肪(その他の陸棲哺乳類)	0.2				
肝臓(その他の陸棲哺乳類)	0.5				
腎臓(その他の陸棲哺乳類)	0.5				
食用部分(その他の陸棲哺乳類)	1				
筋肉(鶏)	1	39.52*1	38.7*1	26.48*1	39.52*1
脂肪(鶏)	2				
肝臓(鶏)	4	1.16	0.44	10.24	1.16
腎臓(鶏)	4	0	0	0	0
食用部分(鶏)	3	0.45	0.24	1.17	0.45
筋肉(その他の家きん)	0.5	0.22*2	0.06*2	0.22*2	0.22*2
脂肪(その他の家きん)	1				
肝臓(その他の家きん)	2				
腎臓(その他の家きん)	2				
食用部分(その他の家きん)	2				
計		66.61	54.20	65.41	66.61
ADI比(%)		12.5	35.9	11.8	12.3

*1: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、基準値が最も高いものを用いた。

*3: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参 考)

これまでの経緯

- 平成18年10月23日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年5月10日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果について通知
- 平成19年6月20日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年6月22日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成19年7月3日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

トルトラズリル

食品名	残留基準値 ^{注1} ppm
筋肉 (牛)	0.1
筋肉 (豚)	0.5
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^{注2})	0.1
脂肪 (牛)	0.3
脂肪 (豚)	0.5
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.2
肝臓 (牛)	1
肝臓 (豚)	2
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.5
腎臓 (牛)	0.5
腎臓 (豚)	1
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.5
食用部分 ^{注3} (牛)	0.5
食用部分 (豚)	0.5
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	1
筋肉 (鶏)	1
筋肉 (その他の家きん ^{注4})	0.5
脂肪 (鶏)	2
脂肪 (その他の家きん)	1
肝臓 (鶏)	4
肝臓 (その他の家きん)	2
腎臓 (鶏)	4
腎臓 (その他の家きん)	2
食用部分 (鶏)	3
食用部分 (その他の家きん)	2

注1：トルトラズリル、トルトラズリルスルホンをトルトラズリル含量に換算したものと及びトルトラズリルスルホキシドをトルトラズリル含量に換算したものの総和として

注2：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注4：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

トルトラズリルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の
設定に対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品トルトラズリルの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成19年8月8日～平成19年9月7日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）
に対して寄せられたコメント

通報手続中



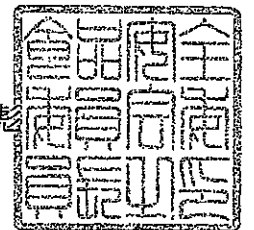
資料 2-1-3



府 食 第 460 号
平成19年5月10日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

厚生労働省発食安第1023008号(平成18年10月23日付け)をもって貴省から当委員会に対し意見を求められたトルトラズリルの食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トルトラズリルの1日摂取許容量を0.01mg/kg体重/日と設定する

動物用医薬品評価書

トルトラズリルの食品健康影響評価について

2007年5月

食品安全委員会

〈目次〉

頁

1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	4
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	8
(1) 急性毒性試験	8
(2) 亜急性毒性試験	8
(3) 慢性毒性試験／発がん性試験	9
(4) 生殖発生毒性試験	11
(5) 遺伝毒性試験	13
(6) 一般薬理試験	14
(7) その他	16
3. 食品健康影響評価について	17
4. 参考文献	20

〈審議の経緯〉

平成18年10月23日

厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成18年10月26日

第165回食品安全委員会（要請事項説明）

平成18年11月17日

第64回動物用医薬品専門調査会

平成18年12月15日

第65回動物用医薬品専門調査会

平成19年2月23日

第69回動物用医薬品専門調査会

平成19年3月15日

第182回食品安全委員会（報告）

平成19年3月15日

国民からの意見情報の募集

— 4月13日

動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

平成19年5月9日

第189回食品安全委員会委員会（報告）

平成19年5月10日

同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

平成18年12月20日まで

平成18年12月21日から

寺田 雅昭（委員長）

見上 彪（委員長）

見上 彪（委員長代理）

小泉 直子（委員長代理*）

小泉 直子

長尾 拓

長尾 拓

野村 一正

野村 一正

畑江 敬子

畑江 敬子

廣瀬 雅雄**

本間 清一

本間 清一

*平成19年2月1日から

**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

平成19年2月12日から

三森	国敏(座長)			三森	国敏(座長)		
井上	松久(座長代理)			井上	松久(座長代理)		
青木	宙	津田	修治	青木	宙	寺本	昭二
明石	博臣	寺本	昭二	明石	博臣	長尾	美奈子
江馬	眞	長尾	美奈子	江馬	眞	中村	政幸
大野	泰雄	中村	政幸	小川	久美子	林	眞
小川	久美子	林	眞	洪谷	淳	平塚	明
渋谷	淳	藤田	正一	嶋田	甚五郎	藤田	正一
嶋田	甚五郎	吉田	緑	鈴木	勝士	吉田	緑
鈴木	勝士			津田	修治		

要約

抗コクシジウム剤である「トルトラズリル(Toltrazuril)」について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は動物代謝・残留(ラット、豚、牛、羊、鶏、七面鳥)、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性(マウス及びラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

トルトラズリルは動物体内で代謝され、通常トルトラズリルスルホンが主要な存在形態であることが判明している。このため、トルトラズリルスルホンについても急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等が実施されているが、いずれもトルトラズリルと比較して弱い毒性影響しか示さなかった。

トルトラズリルには雌ラットで子宮内膜の腫瘍発生頻度の増加が認められている。この腫瘍発生の明らかな作用機序は不明であるものの、遺伝毒性試験、内分泌系への影響に関する試験の結果から、遺伝毒性ではなくホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆されている。繁殖への影響及び催奇形性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた30ヵ月慢性毒性/発がん性併合試験、ラットを用いた催奇形性試験の1mg/kg体重/日であった。トルトラズリルの食品健康影響評価については、これを根拠として、安全係数100で除した0.01mg/kg体重/日をADIとして設定した。

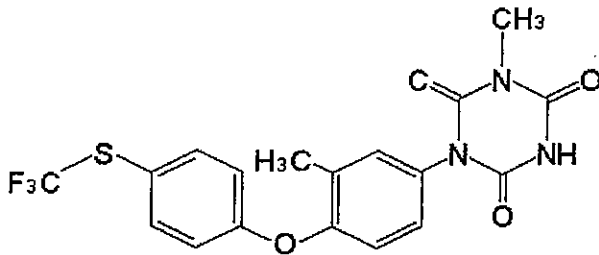
トルトラズリルの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名

トルトラズリル (Toltrazuril)

(2) 構造式



(3) 分子式: $C_{18}H_{14}F_3NO_4S$

(4) 分子量: 425.38

(5) 常温における性状: 白色の結晶性の粉末

(6) 融点: 193-196°C

(7) 溶解度: 測定温度 25°C での各溶媒に対する溶解度 (%)

酢酸エチル (9.7%)、1,2-ジクロロエタン (3.2%)、メタノール (1.3%)、水 (1.9×10^{-4} %)、1 mol/L 塩酸 (4.2×10^{-4} %)

(8) 効能・効果

トルトラズリルはトリアジントリオン誘導体に属し、コクシジウム病の予防及び治療のための抗コクシジウム薬として、鶏、七面鳥、豚及び牛で経口的経路により広く使用されている。EMEA の Summary Report にはトルトラズリルの効果について「コクシジウム原虫の発育ステージの微細構造における変化、主として小胞体の腫脹及びゴルジ装置の腫脹並びに核膜腔の異常を引き起こし、核分裂を阻害する。また寄生虫の呼吸酵素の活性低下を導く。さらにアイメリア属コクシジウム類のマクロガモントのオーシスト壁形成小体^aの阻害を引き起こす。トルトラズリルの生化学的作用機序については、現在のところ説明することができない。」と記されている。

(9) その他

トルトラズリルを主剤とする動物用医薬品はこれまで国内での使用はない。諸外国においては EU をはじめオーストラリア、ニュージーランド及びアジア等で家禽、豚、牛等を対象として使用されている。米国では承認された製剤はない。なお、カナダでは 2005 年に承認が取り消されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

^a Wall forming bodies; オーシスト壁を形成する前のマクロガモント (マクロガモトサイト) の細胞質内、特に細胞膜近くに見られる顆粒小体

【ラットにおける投与試験】

ラットに ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与(20mg/kg 体重)し、血漿中濃度、尿及び糞中排泄率、糞中排泄における未変化体及び代謝物の割合を測定した。血漿中濃度の C_{\max} は雌雄それぞれ 25、36 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 24、8 時間で、 $T_{1/2}$ は 76.0、23.7 時間であった。投与後 168 時間までに投与された量のほとんどが糞を主要経路として排泄され、糞便中への排泄は 80%以上、尿中への排泄は 2-6%程度であった。糞および胆汁中の代謝物が解析されたところ、主要なものは未変化体であったが、その他には未変化体と 4 つの代謝物がみられ、トルトラズリルスルホキシド(以降;T スルホキシド)、同スルホン(以降;T スルホン)、同ヒドロキシメチル化合物、同ヒドロキシメチル化合物のスルホン(雄のみ)、同ヒドロキシメチル化合物のスルホキシドが同定された。存在比は T スルホンが 4.6-16.0%、ヒドロキシメチル化合物のスルホンが 12.1%、T スルホキシド及びヒドロキシメチル化合物のスルホキシドは 1%未満であった。組織中の分布では肝臓が最も高い濃度を示した。⁽¹⁾

【鶏における投与試験】

雄ブロイラー4羽に ^{14}C 標識トルトラズリルを2日間経口投与(4 mg/kg 体重を1日2回)し、体内動態を調べた。また、最終投与後 0.5、4.5、8.5、15.5 日後に各1羽が剖検され組織中濃度が測定されている。最終投与後 4.5 日までに投与量の約 72%が排泄され、15.5 日では約 94%が排泄された。血漿中濃度の C_{\max} は 21.0~28.9 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ の範囲で、 T_{\max} は最終投与後 0.5 日であった。血漿中の消失は 15.5 日に剖検された1羽を用いて解析されており、2相性の消失を示した。0.5 から約 8 日までの $T_{1/2}$ は 1.19 日、8 から 15.5 日までの $T_{1/2}$ は 3.27 日であった。組織中の分布では肝臓、腎臓がやや高めであったが、各組織とも 2 日前後の $T_{1/2}$ で減少し、特に残留は認められていない。⁽²⁾

【七面鳥における投与試験】

七面鳥(雌雄不明)にトルトラズリルを 25ppm の濃度で 2 日間飲水投与(目標は 7mg/kg 体重/日)し、最終投与後 120 時間までの血液が採取され、未変化体、Tスルホキシド、Tスルホンをマーカーとして血漿中濃度が測定されている。未変化体、T スルホキシドの C_{\max} はそれぞれ約 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で T_{\max} は最終投与直後であった。Tスルホンでは最終投与後 24 時間まで約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示したがその後低下し、120 時間には 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度まで減少した。⁽³⁾

【豚における投与試験】

新生ブタ(雌雄各 14 頭)に ^{14}C 標識トルトラズリルを単回経口投与(20mg/kg 体重)し、70 日までの血液、組織中濃度、21 日までの尿、糞が調べられている。血漿中放射活性の C_{\max} は雌雄とも約 14 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ で、 T_{\max} は雄 72 時間~6 日^b、雌 48 時間であった。雌雄いずれとも投与後 70 日には検出されなくなった。代謝物別の解析は雌雄平均して実施されているが、72 時間まではトルトラズリルが最も多く、その後は T スルホンが主要となり、28 日ではほぼ 100%となった。排泄率は雌雄平均で、21 日までに糞中に約 36%、尿中に約 12%が排泄され、この他ケージ洗浄液、ケージ残屑が合わせて 10%であった。投与 14 日後の組織中残留濃度は肝臓で雄 10.7 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 8.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓で雄 5.7 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 6.0 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、筋肉で雄 3.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 3.2 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、皮膚で雄 4.8 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 3.9 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、脂肪で雄 5.8 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌 6.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ で、ほとんどが Tスルホン由来であった。70 日後には 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 程度かそれ未満に減少した。⁽⁴⁾

^b 72 時間の次の採取が 6 日

子ブタ(6頭/群;雌雄未分別)にトルトラズリルを単回静脈内又は強制経口投与(各20mg/kg体重)し、28日までの血液を採取してトルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの体内動態が調べられている。トルトラズリルの C_{max} は静脈、経口投与でそれぞれ約20.0、9.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は10.2、34.7時間、 $T_{1/2}$ は3.1、3.0日、Tスルホキシドの C_{max} は約5.4、3.4 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は2.7、2.5日、 $T_{1/2}$ は3.0、2.8日、Tスルホンの C_{max} は約12.9、7.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は8.7、8.3日、 $T_{1/2}$ は10.3、16.9日であった。AUCから求められた生物学的利用率はそれぞれ69、66、63%であった。⁽⁵⁾

雌子ブタ3頭に¹⁴Cトルトラズリルを単回経口投与(20mg/kg体重)し、投与後24及び72時間に2頭、1頭から、腎臓、肝臓、筋肉、脂肪を採取した。1頭について72時間までの血液、尿及び糞を採取した。血漿中放射活性の C_{max} は22.3 $\mu\text{g-eq/mL}$ 、 T_{max} は24時間後であった。投与後72時間までに尿中に3.4%、糞中に47.4%が排泄された。投与後24時間の各組織中で血漿より高かったのは肝臓、脂肪、腎臓であった。代謝物の比較では未変化体が主要で64-79%、Tスルホキシドは4-20%、Tスルホンは4-13%であった。⁽⁶⁾

子ブタ(8頭/群;雌雄未分別)に¹⁴Cトルトラズリルを単回静脈内又は強制経口投与(各20mg/kg体重)し、60日までの血液を採取してトルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの体内動態が調べられている。トルトラズリルの C_{max} は静脈、経口投与でそれぞれ約29.1、14.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は、投与直後、13.4時間、 $T_{1/2}$ は43.1、54.6時間、平均滞留時間(MRT)は62.2、83.5時間、Tスルホキシドの C_{max} は約6.79、5.52 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は36.5、36.8時間、 $T_{1/2}$ は39.5、47.6時間、MRTは81.7、90.7時間、Tスルホンの C_{max} は約16.1、12.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は154、156時間、 $T_{1/2}$ は215、246時間、MRTは398、439時間であった。AUCから求められた生物学的利用率はそれぞれ76.2、84.9、86.4%であった。⁽⁷⁾

【牛における投与試験】

子ウシ(雌雄各8頭)に¹⁴C標識トルトラズリルを単回経口投与(15mg/kg体重)し、28、56、84、91日に雌雄各2頭から組織を採取した。さらに21日までの尿及び糞、28日までの血液が採取され、体内動態が調べられている。血漿中濃度の C_{max} は雄27.08 $\mu\text{g-eq/L}$ 、雌39.74 $\mu\text{g-eq/L}$ であり、 T_{max} は雌雄とも120時間、 $T_{1/2}$ は雄155時間、雌154時間であった。投与168時間までの排泄率は尿で雄3.5、雌3.1%、糞で5.2%、5.4%、ケージ洗浄液で雄1.0%、雌1.1%であった。血漿、排泄物及び組織における標識物は当初主に未変化体であったが、経時的に代謝され、血漿、尿、糞では7日以降はTスルホンが主要となった。投与後28日における組織の比較で放射活性が最も高濃度に分布したのは雌雄とも肝臓、次いで腎臓、脂肪で、そのほとんどはTスルホンであった。⁽⁸⁾

3-4ヶ月齢の子ウシ(雌雄各5頭)にトルトラズリル5%懸濁液を単回経口投与(15mg/kg体重)し、投与後80日までの血液が採取され、血漿中濃度が測定されている。トルトラズリルの血清中濃度の C_{max} は雄37.3、雌36.5mg/L、 T_{max} は雄31.7、雌36.4時間、MRTは雄126、雌127時間、 $T_{1/2}$ は雄65.9、雌62.6時間で投与後0.5時間-37日まで血清中に検出された。投与後60日以降は血清試料中から検出されなくなった。⁽⁹⁾

【鶏における残留試験】

12日齢の雄ブロイラーにトルトラズリルを7mg/kg体重/日になるように16-28ppmの濃度に調製し

た飲料水を2日連続投与(実際の投与量は7.7-10.8mg/kg 体重/日)し、最終投与後20日までの動態がTスルホンをマーカーとして測定されている。最終投与後1日におけるTスルホン濃度は組織の比較では肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であった。14日後には全組織が定量限界(筋肉:0.05、皮膚/脂肪:0.1、肝臓:0.3、腎臓:0.2ppm)未満となった。⁽¹⁰⁾

【七面鳥における残留試験】

雄七面鳥にトルトラズリルを2日間飲水投与(目標は7mg/kg 体重/日)し、1、4、8、10、12、14、18、20日後に10羽から肝臓、腎臓、筋肉、脂肪を採取し、Tスルホンの消長が測定されている。最も高い濃度が認められたのは投与1日後で、組織の比較では肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であった。これらは経時的に減少し、14日後には全て定量限界(筋肉:0.05、皮膚/脂肪:0.1、肝臓:0.3、腎臓:0.2ppm)未満となった。⁽¹¹⁾

【豚における残留試験】

5日齢のブタ24頭(雌雄不明)にトルトラズリルを単回経口投与(20mg/kg 体重)し、投与後14、28、49、70及び91日に組織を採取しトルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの濃度を測定した。試験期間を通じてTスルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。いずれも経時的に低下し、91日には定量限界(0.01-0.02ppm)未満となった。⁽¹²⁾

3日及び5日齢のブタにトルトラズリルを単回経口投与(20mg/kg 体重)し、投与後28、49、70及び91日に雌雄各2頭から組織を採取しトルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの濃度を測定した^c。2試験が実施されているが、いずれも雌雄共に試験期間を通じてTスルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。Tスルホン濃度も経時的に低下し、70あるいは91日には定量限界(0.02ppm)未満となった。^{(13)、(14)}

【牛における残留試験】

子ウシにトルトラズリルを単回経口投与(15mg/kg 体重)し、28、42、56、70、84日後に4頭^dから試料が採取され主要な残留物であるTスルホンの濃度が測定されている。組織中濃度の比較では雌雄共に肝臓、腎臓、脂肪、筋肉の順であったが、70日には全試料が定量限界(0.03-0.04ppm)未満となった。⁽¹⁵⁾

2~3週齢のホルスタイン交雑種の子ウシにトルトラズリルを単回経口投与(15mg/kg 体重)し、投与後28、42、56及び70日に組織を採取しトルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの濃度を測定した^e。2試験^fが実施されているが、試験期間を通じて雌雄ともTスルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。未変化体、代謝物とも濃度は経時的に低下し、70日までにはTスルホンを除き、定量限界(0.01ppm)未満となった。^{(16)、(17)}

【ヒツジにおける残留試験】

子ヒツジ(雄2-3頭/群、雌3-4頭/群)にトルトラズリルを単回経口投与(20mg/kg 体重)し、35、38、

^c 対照群1頭は投与後28日に測定

^d 28日は雌4頭、他は雌雄各2頭あるいは雄3雌1頭

^e 対照群1頭は投与後28日に測定

^f 1試験は雌雄同数、1試験は雄のみ

40、42、44、46、48、50 日後に主要な残留物である T スルホンの組織中濃度が測定されている。試験期間を通じて雌雄とも肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった。濃度は経時的に低下したが、一部の個体では、50 日においても 0.04~0.18ppm 程度の残留が認められた。⁽¹⁸⁾

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

Wistar 系雌ラットにトルトラズリルを経口投与した急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は 2000 mg/kg 以上であった。⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾

雌雄ラットに T スルホンを経口投与した急性毒性試験が実施された。LD₅₀ は雌雄で 5000 mg/kg 以上であった。⁽²¹⁾

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた 3 ヶ月亜急性毒性試験】⁽²²⁾

Wistar 系ラット(雌雄各 15 匹/群)を用いたトルトラズリルの混餌投与(雄:0、1.1、4.2、16.6mg/kg 体重/日、雌:0、1.2、4.7、17.4mg/kg 体重/日)における 3 ヶ月亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中の投与に関連した死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、飲水量に異常は認められなかった。

摂餌量、体重変化では高用量群の雌雄で低値が認められた。

眼検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では高用量群の雄、中用量群以上の雌で軽度な RBC、Hb および Ht の低値が試験期間中一貫してみられ、高用量群の雌雄に白血球数の低値、網状赤血球の高値がみられた。血液像では高用量群雌に分節核球の高値とリンパ球の低値がみられた。

雌の低用量群において、投与 8 週の検査時に RBC、Hb および Ht の軽度の低値が認められたが、その他の検査項目において貧血を示唆するような毒性変化は認められず、またより長期の 30 ヶ月の試験においても同用量では影響は認められていなかったことから、これらの血液学的検査における変動が投与に関連している可能性は低いと考えられた。

血液生化学的検査では、中用量群以上の雄及び高用量群の雌に総たん白質の低値、高用量群雄にビリルビン、尿素の高値、高用量群雌にコレステロールの高値が認められた。中用量群以上の雌で Cl⁻濃度の低値がみられた。

尿検査では高用量群でケトン体排泄の増加が認められた。潜血便は認められなかった。

臓器重量では中用量群以上の雌及び高用量群の雄で肝臓及び腎臓の相対重量の高値、高用量群の雄で精巣の相対重量の高値が認められた。

剖検では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では全投与群の数例に肝細胞のグリコーゲン蓄積に関連すると考えられる変化が認められ、高用量群で程度が増加した。しかし、同様の変化は対照群の雌数例にも認められ、ほぼ同じ投与量を同系統に投与した後述の慢性毒性・発癌試験の 12 ヶ月中間計画殺では観察されなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験における NOAEL は雄で 1.1 mg/kg 体重/日、雌で 1.2 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験】⁽²³⁾

Wistar系ラット(雌雄各10匹/群)を用いたTスルホンの混餌投与(雄:0、3.8、11.2mg/kg体重/日、雌:0、4.8、14.7mg/kg体重/日)における15週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中投与に関連した死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、体重変化に異常は認められなかった。

摂餌量、飲水量では高用量群の雌で高値がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検に異常は認められなかった。

眼検査、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験におけるNOAELは雄で11.2 mg/kg 体重/日、雌で14.7 mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】⁽²⁴⁾

ビーグル犬(雌雄各4頭/群)を用いたトルトラズリルの経口投与(0、1.5、4.5、13.5mg/kg体重/日)における13週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に13.5 mg 投与群で雄の1例が投与5週目に腸重積のため切迫屠殺された。

一般的な臨床症状観察に異常は認められなかった。

体重変化、摂餌量、飲水量は13.5 mg 投与群で低値がみられた。

眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では異常は認められなかった。

臓器重量では13.5 mg 投与群雌で心臓の絶対重量の高値、13.5 mg 投与群雌雄の平均値での心臓の相対重量の高値が認められた。4.5 mg 以上投与群の雄で前立腺の絶対・相対重量の低値、13.5 mg 投与群で精巣の絶対・相対重量の低値がみられた。

剖検では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では未成熟な前立腺(0、1.5、4.5、13.5 mg 投与群でそれぞれ1/4、1/4、3/4、3/3例)、未成熟な精巣(0/4、0/4、0/4、2/3例)が認められた。未成熟期の検査では、精巣・前立腺の成熟度は個体差が大きいことが知られている。本試験での前立腺および精巣の変化も個体差による可能性も考えられたが、本試験では体重増加抑制の観察されなかった中間投与量群にもこれらの変化が認められていることから、投与との関連性を否定できなかった。

本試験におけるNOAELは1.5 mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】⁽²⁵⁾

ビーグル犬(雌雄各4頭/群)を用いたTスルホンの混餌投与(0、200、1000、5000ppm;雄8.3、41.2、209.2、雌8.6、43.3、203.3mg/kg体重/日)における13週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、飲水量に異常は認められなかった。

摂餌量は5000ppm投与群で減少が認められた。

体重変化は1000ppm以上投与群で体重増加量の低値が認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、体温、脈拍数、反射、眼検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験におけるNOAELは雄8.3、雌8.6 mg/kg 体重/日であった。

(3)慢性毒性/発がん性試験

【マウスを用いた 24 ヶ月慢性毒性/発がん性試験】⁽²⁶⁾

B6C3F₁系マウス(雌雄各 50 匹/群)を用いたトルトラズリルの混餌投与(0、20、80、180 ppm;雄:0、9.9、41.4、95.2mg/kg 体重/日、雌:0、11.9、47.2、106.1mg/kg 体重/日)における 24 ヶ月慢性毒性/発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、衛星群(雌雄各 10 匹/群)は 12 ヶ月投与の後、中途剖検に供した。

死亡率、一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量に異常は認められなかった。

体重変化では、中用量群以上の雄で体重増加量の低値が認められた。

血液学的検査では、中用量群以上で雌雄とも赤血球数、Ht 値、Hb 値の低値が認められた。

血液生化学的検査では、中用量群以上で雌雄とも総ビリルビンの高値が認められた。

臓器重量では、投与 12 及び 24 ヶ月において高用量群雌雄に肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

剖検では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、高用量群の雄にリンパ腫がみられたが、背景対照の範囲内であった。

本試験における NOAEL は雄で 9.9mg/kg 体重/日、雌で 11.9mg/kg 体重/日であった。また発がん性は認められなかった。

【ラットを用いた 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験】⁽²⁷⁾

Wistar 系ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いたトルトラズリルの混餌投与(0、20、60、180 ppm;雄:0、1.0、3.0、10.3mg/kg 体重/日、雌:0、1.3、4.3、16.2mg/kg 体重/日)における 30 ヶ月慢性毒性/発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、衛星群(雌雄各 10 匹/群)は 12 ヶ月投与の後、中途剖検に供した。

死亡率は高用量群雌に高値が認められた。

一般的な臨床症状観察では高用量群雌に一般状態の悪化、臍出血、蒼白及び被毛の乱れが認められた。雄では後躯の筋力低下が進行した。

摂餌量は高用量群の雌雄で増加がみられた。飲水量に異常は認められなかった。

体重変化では、中用量群以上の雌雄で体重増加量の低値が認められた。

血液学的検査では、高用量群雄で白血球数、雌で赤血球数、Hb 値、Ht 値の低値が認められた。

血液生化学的検査では、高用量群雄でグルコース濃度、トリグリセライド濃度、雌で総たん白質、Alb の低値が認められた。投与群雌雄に AP 活性の高値傾向が認められた。

尿検査では、高用量群雌雄でケトン体の増加が認められた。

眼検査では、高用量群雄でレンズ混濁の増加傾向が認められた。

剖検では、12 ヶ月での中途剖検では特に異常は認められなかった。死亡時、瀕死時、試験終了後に実施した剖検では、中用量群以上の雌で、腹腔内及び子宮腔内の結節性病変の出現、拡張及び貯留液の増加、子宮脂肪組織の増加、消瘦を示す動物が増加した。高用量群雌の臍では 2 例に液体貯留がみられた。

臓器重量について、投与 12 ヶ月において、高用量群雌雄に肝臓相対重量の高値、雄に精巣相対重量の高値、中用量群以上の雄に腎臓相対重量の高値が認められた。投与 30 ヶ月において高用量群雌雄に脳及び腎臓絶対・相対重量の高値、雄に脾臓絶対・相対重量の低値、雌に肝臓相対重量の高値、中用量群以上の雄で精巣絶対・相対重量の高値が認められた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変について、投与 12ヶ月では、高用量群雄に脾臓及び肝臓のヘモジリン沈着減少が認められた。中用量群以上の雌で小黄体の増加が認められた。投与 30ヶ月では、中用量群以上の雄に肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、胃の腺管拡張、精巣に間細胞の限局性過形成が認められた。高用量群雄に副腎皮質過形成の減少、網膜変性の増加が認められた。高用量群雌に黄体数の増加、乳腺、下垂体及び副腎に過形成の減少、乳腺の乳汁分泌の低下（高用量群 3 例、有意差なしのため削除）が認められた。中用量群以上の雌に大腿、胸骨及び脊椎の骨髓過形成の増加が認められた。腫瘍性病変について、投与 12ヶ月では異常は認められなかった。投与 30ヶ月では、高用量群の雌で子宮腺腫、腺癌の増加、未分化癌の増加傾向が認められた。良性、悪性をあわせた子宮内膜の総腫瘍発生数は高用量群で有意に高かった。これら腫瘍の発生は対照群、投与群とも投与 631 日以降に増加する傾向がみられ、特に高用量群雌で投与 631-720 日に多く認められた。また、雌で下垂体腺腫、乳腺腫瘍、雄で副腎褐色細胞腫、甲状腺の C-細胞腺腫の減少が認められた。

本試験における NOAEL は雄で 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 1.3 mg/kg 体重/日であった。

【ラットの内分泌系への影響を検討した特殊試験】

ラット 30ヶ月慢性毒性/発がん性試験高用量群雌に下垂体、乳腺、副腎、甲状腺で自然腫瘍発生率の低下、乳腺で分泌活性の低下、子宮内膜の上皮系腫瘍頻度の増加が認められことから、内分泌系への影響を検討するために複数の試験が実施されている。

15ヶ月齢の高齢 Wistar 系雌ラットを用いた 49 週間混餌投与試験では 180ppm(16.9mg/kg 体重/日)群で血漿中プロゲステロン濃度、エストロゲン濃度及びプロラクチン濃度の低下等が認められ、特にエストロゲン濃度に比較し、プロゲステロン濃度の低下が明らかであった。また 180ppm 群では卵巣重量の増加も認められた⁽²⁸⁾。妊娠 Wistar 系ラットを用いた約 4 週間の混餌投与試験(妊娠 20 日に解剖)では 180ppm 群でプロラクチン濃度の低下が認められている⁽²⁹⁾。しかし、14 週齢の Wistar 系雌ラットを用いた 12 週間混餌投与試験ではプロラクチンの変化は認められず、180ppm(10.9mg/kg 体重/日)群以上で LH、エストロゲン濃度の低下が認められている⁽³⁰⁾。これらの LH、エストロゲン、プロゲステロン、プロラクチンの低下、及びラットを用いた 30ヶ月慢性毒性/発がん性試験で認められた乳腺等の変化は、本剤による下垂体及び卵巣ホルモンの変調を示している。特に 15ヶ月齢の高齢 Wistar 系雌ラットを用いた 49 週間混餌投与試験におけるエストロゲン、プロゲステロンの低下、特にプロゲステロンの低下は、エストラジオール/プロゲステロン比のシフトをもたらし、エストロゲンが優位となるため、エストロゲン標的臓器である子宮内膜の上皮系腫瘍発生増加をもたらす可能性がある。一方、トルトラズリルの経口投与はラット子宮の DNA に付加体形成を起こさない⁽³¹⁾。これらのことを考慮すると、明らかな作用機序は不明であるもののトルトラズリルの子宮内膜発がん作用として、ホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆された。また、げっ歯類に認められるプロラクチンの卵巣への影響はヒトでは認められないことが知られている⁽³⁰⁾。

さらに、*in vitro* でヒトのエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体にトルトラズリル及び T スルホンは作用しないことが報告されている⁽³²⁾。

(4) 生殖発生毒性試験

【ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験】

CD ラットを用いた混餌(0、4、15、60ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。交配は F₀